

Empfehlung zur gynäkologischen Vorsorge für Fanconi-Anämie-Patientinnen

Dr. med. Ruth Draths; Fr. Olga Eiss; Dr. med. Eunike Velleuer;
Dr. med. Martin Schramm, FIAC; Deutsche Fanconi-Anämie-Hilfe e. V.

Patient*innen mit Fanconi-Anämie (FA) durchschreiten heute zu 80% die Adoleszenz, die durchschnittliche Lebenserwartung liegt bei derzeit 39 Jahren. Hierdurch haben auch FA-Patientinnen die Möglichkeit neue Lebenskonzepte zu planen.

Junge Mädchen und Frauen sollten daher gynäkologisch und endokrinologisch frühzeitig begleitet und rechtzeitig beraten bzw. behandelt werden. Außerdem ist die gynäkologische Krebsvorsorge ein außerordentlich wichtiger Schwerpunkt bei FA-Patientinnen, da diese bereits in jungen Jahren ein deutlich erhöhtes Krebsrisiko bei eingeschränkten Therapieoptionen haben.

Themenbereiche und Problemstellung

- Anatomische Varianten und Fehlbildungen
- Endokrine, hormonelle Störungen:
 - Störung der/oder fehlende Pubertätsentwicklung
 - Hohes Risiko für Zyklusstörungen und Ovarialinsuffizienz
 - Verminderte Fruchtbarkeit (auch im Kontext mit eventuelle vorhergegangener Stammzelltransplantation (SZT))
 - Knochenstoffwechsel, erniedrigte Knochendichte
- Deutlich erhöhtes Tumorrisiko für
Vulva-Ca. (ca. 1000-fach); Cervix-Ca. (ca. 100-fach); Anal-Ca.;
Brust-Ca. (bei BRCA-Varianten/FA-Gene)
- HPV-Impfung, Wiederholung nach SZT
- Schwangerschaft
- Sexualität und Verhütung
- GvHD-Erkrankung (Graft-versus-Host disease) des anogenitalen Bereichs nach SZT

Hohes Risiko für Plattenepithelkarzinome bei Fanconi-Anämie

FA-Patient*innen haben generell ein deutlich erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Plattenepithelkarzinomen der Haut und Schleimhäute.

Bei der gynäkologischen Routinevorsorgeuntersuchung muss auch der äußere anogenitale Bereich sorgfältig - möglichst kolposkopisch - untersucht werden.

BRCA-Varianten (Fanconi-Anämie-Gene/Komplementationsgruppen)

(FANCD1/BRCA2, FANCI/BRIP1, FANCN/PALB2, FANCO/RAD51C, FANCS/BRCA1)

- Frühe & häufige Brustsonographie
- Intensivierte Vorsorge und sonographische Kontrolle von Mamma, Uterus und Ovarien

(s. auch Betreuungskonzept des Konsortiums für Familiären Brust- und Eierstockkrebs)

Generelle Empfehlungen

- Regelmäßiger Status von Vitamin D & Calcium (Substitution!)
- DEXA-Messung (vor und ein Jahr nach SZT / ab 13. Lebensjahr alle 2 Jahre oder gemäß Befund)

Vorsorgeempfehlungen gemäß Alter

Kindesalter (bis 8. LJ)

Mögliche anatomische Varianten oder Fehlbildungen im urogenitalen oder/und anogenitalen Bereich kontrollieren; Nierenfehlbildungen sind bei FA häufig und oft mit Fehlbildungen des inneren Genitales verbunden.

Vorpubertät (8. - 12. LJ)

- Kinderärztliche Kontrollen: Verlauf der Pubertät (Thelarche, Pubarche, Wachstumsschub, Menarche)
- Bei fehlender Brustentwicklung bis Ende 12./13. LJ: Abklären in pädiatrischer Endokrinologie
- HPV-Impfung (ab 9. LJ) / Wiederholung nach SZT

Pubertät (10. – 16. LJ)

Ab Brustwachstum:

- Jugendgynäkologische Kontrollen
- Transabdominale Sonographie des inneren Genitales (Uterus, oberes Drittel der Vagina), Ausschluss von Fehlbildungen, insbesondere bei Vorliegen von Nierenfehlbildungen

Ab Menarche bzw. ab 13. LJ:

- Regelmäßige und sorgfältige Inspektion des äußeren Genitales*: Vulva und Perianalregion, ggf. Kolposkopie bzw. Vulvoskopie
- Jährliche Hormonkontrollen (LH, FSH, Estradiol, TSH), bei Ovarialinsuffizienz rechtzeitige Besprechung Hormonersatztherapie (HET)
- Besprechung der Möglichkeit der Fertilitätserhaltung (falls anatomisch, endokrin und vom Gesamtzustand möglich)
- Frühzeitige Kontrazeptionsberatung
- Ab sexueller Aktivität jährlich kolposkopische Inspektion der Vulva, Vagina und Perianalregion mit jährlichem PAP-Abstrich (Cervix/Portio)

Bei fehlender Pubertätsentwicklung ab 13. LJ:

- Pädiatrisch-Endokrinologische Abklärung (Hypothyreose und hypothalamische Dysfunktion), je nach Ursache ev. hormonelle Induktion der Pubertätsentwicklung (Estradiol transdermal), Kontrolle von Labor und TA-Sonographie
- Ab Endometriumaufbau bzw. Tanner B4 oder Blutungsbeginn: Zyklische Hormongabe, spätestens nach 2 Jahren Substitution

***Jede sichtbare Läsion muss abgeklärt werden!**

Bei Verdacht auf maligne Veränderungen bitte frühzeitig eine histologische Abklärung einleiten!

Vorgehen bei einer SIL bzw. Dysplasie:

- Überweisung an Zentrum zur spezialisierten Kolposkopie und Biopsie
- Kolposkopie der **gesamten Region** mit Vulva, Anus, Vagina und Cervix
- Biopsie der Läsion auch bei benignem Aspekt (mögl. schmerzfrei)
- HPV- Typisierung bei suspektem Befund
- Gynäkologische Nachsorge mind. alle 4-6 Monate
- Eventuell Anoskopie plus zytologischem Analabstrich (da die Transformationszone der Analschleimhaut schlecht einsehbar ist)

Empfehlung PAP-Test & HPV-Screening für FA-Patientinnen

- Ab 18. LJ bzw. sexueller Aktivität: mind. jährlicher PAP-Abstrich (Cervix/Portio)
- Ab 20. LJ: Jährliches HPV-Screening (Cervix/Portio)

Junges Erwachsenenalter (16. - 20. LJ)

- Regelmäßige sorgfältige Inspektion des äußeren Genitales (Vulva, Vagina und Perianalregion)* mit Kolposkopie
- Brustuntersuchung
- Jährliche Hormonkontrollen (LH, FSH, Estradiol, TSH), bei beginnender Ovarialinsuffizienz event. HET
- Thematisierung von Fertilität (Erhaltung der Fertilität)
- Thematisierung von Kontrazeption, Sexualität, Dyspareunie

Erwachsene Frauen (ab 20. LJ)

- Siehe Punkte oben (alle 6 Monate)
- und ggf. jährlicher Analabstrich unter Erfassung der Transformationszone

Kinderwunsch: Präkonzeptionelle und genetische Beratung unter Einbindung eines Kinderwunschzentrums

GvHD-Erkrankung des anogenitalen Bereichs nach SZT

Patientinnen sollten nach einer SZT auch auf Symptome einer GvHD im anogenitalen Bereich untersucht werden. Eine GvHD kann in den Folgejahren das Risiko für die Entwicklung von Plattenepithelkarzinomen erhöhen.

Symptome: Vulvovaginale Schmerzen, Juckreiz, Dysurie, Dyspareunie, Schwierigkeiten beim Tamponeneinführen, postkoitale Blutungen, Schleimhautveränderungen (Lichen planus-, Lichen sclerosis-ähnliche Merkmale), Fissuren, Erosionen, vulväre oder vaginale Narbenbildung, einschließlich Verlust des normalen vulvären Aussehens (einschließlich vulvärer Falten).

Therapie nach Malignomausschluss: Topische Steroide, Immunmodulatoren, bei Atrophie: lokale Östrogenisierung, bei Stenose: ev. Dilatatoren.

Ausgewählte Literatur zu Empfehlungen gynäkologische Vorsorge bei Fanconi-Anämie

1. Anna Petryk et al: Endocrine Disorders in Fanconi Anemia: Recommendations for Screening and Treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Mar; 100(3): 803–811.
2. Mousavi A. et al.: Vulvar squamous cell carcinoma associated with Fanconi's anemia *Int J Hematol.* 2010 Apr;91(3):498-500.
3. Rose SR et al. Endocrine phenotype of children and adults with Fanconi anemia. *Pediatr Blood Cancer.* 2012; 59:690–696.
4. Giri N et al: Endocrine abnormalities in patients with Fanconi anemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92:2624–2631.
5. Trivin C et al.: Factors and markers of growth hormone secretion and gonadal function in Fanconi anemia. *Growth Horm IGF Res.* 2007; 17:122–129.
6. Petryk A et al.: Endocrine disorders in Fanconi anemia: recommendations for screening and treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Mar;100(3):803-11.
7. Paustian L. et al: Androgen therapy in Fanconi anemia: A retrospective analysis of 30 years in Germany. *Pediatr Hematol Oncol.* 2016 Feb;33(1):5-12.
8. Liu G et al.: Association of human papillomavirus with Fanconi anemia promotes carcinogenesis in Fanconi anemia patients. *Rev Med Virol.* 2015;25(6):345-53.
9. Roginsky R. *J Reprod Med.* 2004 Mar;49(3):218-21. Vulvar cancer with Fanconi's anemia and neutropenic fever: a case report
10. Carvalho JP.et al.: *Int J Gynecol Cancer.* 2002, Mar-Apr 2002;12(2):220-2. Squamous cell vulvar carcinoma associated with Fanconi's anemia: a case report
11. Alter BP et al.: Fanconi's anaemia and pregnancy. *Br J Haematol.* 1991; 77:410–418.
12. Myers KC et al.: Impaired immune function in children and adults with Fanconi anemia. *Pediatr Blood Cancer.* 2017;64(11).
13. Khoury R et al.: Risk of Human Papillomavirus Infection in Cancer-Prone Individuals: What We Know. *Viruses.* 2018; 20;10(1). pii: E47
14. Ranke MB, Dörr HG; Ersatztherapie mit Sexualsteroiden in der Adoleszenz mit Hypogonadismus, Konsensus eines Expertenworkshops. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 2009; 157: 260-6
15. Draths R.: Vergessene Pubertät. Sexualität und Verhütung bei Jugendlichen mit einer chronischen Krankheit oder Behinderung. 2012 Verlag Hans Huber, Hogrefe AG, Bern
16. FARF/Fanconi Anemia Clinical Care Guidelines, 5th Edition, 2020 (Kap 7)

Ergänzungen zur Vulvazytologie und analen Zytologie

OA Dr. med. Martin Schramm, FIAC, Universitätsklinikum Düsseldorf, Facharzt für Pathologie
Kontakt: Martin.Schramm@med.uni-duesseldorf.de; Telefon 0211 8118346

Es gibt Indikationen, für die man die Alternative einer zytologischen Vor-Abklärung von sichtbaren Läsionen der Vulva in Erwägung ziehen kann. Das Ziel hierbei ist die Verminderung der Anzahl von Biopsien bei wenig verdächtigen Läsionen oder nach zahlreichen wiederholten Biopsien bei starker Belastung der Patientin. Ein Analabstrich kann darüber hinaus auch zum Screening eingesetzt werden, d.h. zur Suche nach einer SIL auch bei unauffälligem Lokalbefund.

Vulvazytologie

- keine Vulvazytologie bei unauffälliger Inspektion (ungeeignet als Screening-Test)
- Bei Vorliegen einer SIL: Biopsie notwendig

Mögliche Indikationen:

- Ablehnung der Patientin einer Biopsie, z.B. nach vorherigen zahlreichen Biopsien und Vernarbung
- Bestimmung der präoperativen Ausdehnung einer Läsion
- Bestimmung des Risikos eines invasiven Tumors bei klinisch gewünschtem konservativem Vorgehen
- Langzeit-Follow-up nach Behandlung von malignen und prämaligen Läsionen (z.B. nach Biopsie einer suspekten Läsion aber benignem Befund)

Vorgehen:

- Bitte unbedingt mit dem Zytolabor Ihres Vertrauens besprechen
- Anfertigen eines Ausstriches mittels Zytobürste/Vulvabürste/Kratzbiopsie

Beispielhafte Anleitung

Reinigen der Vulvaoberfläche mit physiologischer Kochsalzlösung; Kräftiges Drehen einer Zytobürste auf der Läsion, ca. 20x; Übertragen der Zellen in ein Fixationsmedium für die flüssigkeitsbasierte Zytologie (Alternative: Übertragen der Zellen auf einen Objektträger unter Drehung der Bürste um 180 Grad und gleichzeitigem leichtem Vorschieben wiederholt an 3-4 Stellen, sofortige Fixation mit Alkoholspray). Anstelle einer Zytobürste ist in der Literatur mit gutem Erfolg auch eine spezielle Vulvabürste oder die Kratzbiopsie mit einem Skalpell verwendet worden.

Anale Zytologie:

- Für Screening möglich
- Gezielte Indikation: SIL oder suspekter Läsion in anogenitaler Region
Entnahmetechnik: spezielle Entnahmetechnik erforderlich unter Erfassung der Transformationszone
- Auffällige Befunde in der Zytologie erfordern die weitere Abklärung mittels Proktoskopie oder hochauflösender Anoskopie (HRA) und gezielter Biopsie.